

DIE WIRKUNG DER AZETHYLSALIZYLSÄURE
AUF DIE ERHÖHTEN PAT-WERTE
(PLÄTTCHENAGGREGATIONSWERTE)
BEI KONTRASEXUELL BEHANDELTEN
PROSTATAKARZINOMTRÄGERN

HANS ERICH NAPP

1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026



Aus der Urologischen Klinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. Hohenfellner

DIE WIRKUNG DER AZETHYLSALIZYLSÄURE AUF DIE ERHÖHTEN
PAT-WERTE
(PLÄTTCHENAGGREGATIONSWERTE)
BEI KONTRASEXUELL BEHANDELTEN PROSTATAKARZINOMTRÄGERN



Inauguraldisertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

den Medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von
Hans Erich Napp
aus Bad Kreuznach

MAINZ 1976

Fachbereichsdekan:

Professor Dr. H. Langendorf

1. Gutachter:

Professor Dr. J.E. Altwein

2. Gutachter:

Professor Dr. R. Hohenfellner

Tag der mündlichen Prüfung:

24.11.1976



Gesamtherstellung



DITTERS BÜRODIENST

6501 HEIDESHEIM/RHEIN

AM KAPELLCHEN 1 · RUF 0 61 32 / 57 11

GEWIDMET:

MEINEN ELTERN

Verfahren mit Schmelze

Erfinder Dr. H. Langemann

1. Verfahren

Verfahren Dr. J. E. Schmitt

2. Verfahren

Verfahren Dr. G. H. Schmitt

Tag der Anmeldung: 1919

28.11.1919

VERFAHREN

VERFAHREN



VERFAHREN



VERFAHREN

VERFAHREN

VERFAHREN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Methodik des Plättchenaggregations- testes	3
2.1. Material	3
2.2. Ausführung	4
2.3. Beurteilung der Präparate	6
2.4. Fehlerquellen	9
2.4.1. Blutentnahme	9
2.4.2. Zeitfaktor und Zentrifugieren	9
2.4.3. Färbung	10
2.4.4. Reproduzierbarkeit	10
3. Medikamente, deren Wirkung auf den PAT untersucht wurde	11
4. Auswahl und Beschreibung des Patienten- Kollektives	13
5. Ergebnisse	15
5.1. Gruppeneinteilung	15
5.1.1. Gruppe I	17
5.1.2. Gruppe II	24
5.1.3. Gruppe III	25
5.1.4. Gruppe IV	27
5.1.5. Gruppe V	27

6.	Die Rolle der Thrombocyten bei der Blut- gerinnung und die Wirkung der Azetylsalicyl- säure	30
7.	Diskussion	40
8.	Zusammenfassung	49
9.	Literaturverzeichnis	50

1. E I N L E I T U N G

Das Prostatakarzinom

steht in der Karzinomstatistik an dritter Stelle hinter dem Bronchial- und dem Magenkarzinom. Etwa 30 % der Männer über 50 und 50 % der Männer über 70 haben ein latentes Prostatakarzinom (45).

Seit HUGGINS und HODGES 1941 die Wirksamkeit einer mit Östrogenbehandlung kombinierten Orchiektomie (medikamentöse Kastration) bewiesen haben, ist diese Therapie die Methode der Wahl zur Behandlung des Prostatakarzinoms (44, 47, 69).

Im Zuge der allgemeinen Untersuchungen über die Ovulationshemmer und ihre Nebenwirkungen wurde diesen von einigen Autoren eine Thrombosegefährdung, ja sogar Todesfälle zur Last gelegt (49, 59, 80, 82, 88). Aus der Arbeit von R. VOCK geht hervor, daß es bei Östrogenbehandelten Prostatakarzinomträgern zu einer erhöhten Aggregationsneigung der Thrombozyten kommt (109). Um das Thromboserisiko zu mindern oder ganz zu vermeiden, sollte man einen Östrogenbehandelten Patienten einer thrombembolischen Prophylaxe unterziehen. Zur Thromboseprophylaxe stehen zur Zeit zwei Therapiemöglichkeiten zur Verfügung:

I) Antikoagulantien

II) Aggregationshemmende Medikamente.

Gegenüber der Antikoagulationstherapie hat die Therapie mit Azythylsalizylsäure den Vorteil, daß die plasmatische Gerinnung nicht beeinträchtigt wird.

1954 wurde erstmals von BOUNAMEAUX und van CAUWENBERGE beschrieben (23), daß das als Antiphlogistikum und Analgetikum 1889 von DRESER eingeführte Aspirin (40) eine thrombozytenadhäsivitätshemmende Wirkung hat. Diese thrombozytenadhäsions- und aggregationshemmende Wirkung des Aspirins wurde in den späten sechziger Jahren von zahlreichen Autoren belegt (1, 5, 16, 19, 50, 58, 74, 96, 113, 114, 116, 117).

Aus der Arbeit von R. VOCK und dem Wissen um die aggregationshemmende Wirkung der Azethylsalizylsäure ergibt sich die Fragestellung der vorgelegten Arbeit.

2. Methodik

des Plättchenaggregationstestes (nach BREDDIN)

2.1. Material

- a) Objektträger aus Kunststoff (Genotherm), Asid-Serum-Institut, München-Lohof.
- b) Verdünnungs- und Spülflüssigkeit (9 Teile physiol. NaCl und 1 Teil 3,8-%ige Natrium-Citrat-Lösung).
- c) 3-fach silikonisierte Meßkölbchen mit weitem Hals, Fassungsvermögen etwa 20 ml, verwendet als Rotationskölbchen.
- d) Silikonisieren: die gereinigten Meßkölbchen werden mit verdünntem Silikonöl ausgeschwenkt (2 ml Silikonöl Wacker, München, AR 500 + 98 ml Tetrachlorkohlenstoff) und mindestens 4 Stunden auf 300° C erhitzt; zweimalige Wiederholung dieses Vorganges. Das Silikonisieren sollte nach 30-40-maliger Benutzung der Kölbchen wiederholt werden. Dabei ist eine 15' lange Vorbehandlung mit Chromschwefelsäure erforderlich.
- e) Rotationsmotor 20 U/min (Fa. Henke, Bad Ems, Typ GSFB 1), der an einem Wasserbad von 37°C so befestigt wird, daß die auf die Motorwelle aufgesteckte Rotationskölbchen in das Wasserbad eintauchen ¹⁾.
- f) 40 %iges Formol, NaOH gepuffert auf pH 7,2 ; 1:1 mit phys. NaCl/Citratlösung verdünnt.

1) Ein praktisches, einfach zu handhabendes Gerät mit 4 Rotationsmotoren, das auf die im Gerinnungslabor üblichen Wasserbäder paßt, wird von der Fa. Ruland KG, 605 Offenbach/Main, Senefelderstr. 18Q, hergestellt.

- g) 1/10 n KMnO_4 -Lösung.
- h) Giemsa-Lösung, 1:5 verdünnt mit Aqua des. pH 5 - 6.
- i) Färbebank.
- j) 2 Färbeküvetten.
- k) Mikroskop (10er Okular, 10er Objektiv).

2.2. Ausführungen (Abb. 2)

9 ml Venenblut werden unter Vermeidung von Gewebs-saftbeimengungen mit Einmalkanüle Nr. 1 in 10 ml-Plastikspritzen entnommen, die 1 ml 3,8 % Natrium-Citrat-Lösung enthalten, dabei ist Schaumbildung zu vermeiden. Der Spritzeninhalt ist nach Entnahme gut zu mischen, da sonst leicht Teilgerinnung eintritt.

Das Zitratblut wird unter Vermeidung von Schaumbildung in Plastikröhrchen gefüllt. Anschließend werden die Blutproben 2' lang bei 100 X g zentrifugiert.

Die angegebene Tourenzahl darf nicht überschritten werden. Das überstehende Plättchenreiche Plasma (PRP) wird möglichst vollständig in ein neues Kunststoffröhrchen überpipettiert und gemischt. 1,5 ml des PRP werden in einem silikonierten 20 ml-Meßkolben 10' lang im Wasserbad von 37°C bei 20 U/min rotiert. 0,5 ml des rotierten PRP werden mit 3,5 ml der Kochsalz-Citrat-Lösung verdünnt. Zwei nummerierte Plastik-Objektträger werden mit je 2 ml des so verdünnten PRP überschichtet, man läßt sie 30' bei Zimmertemperatur stehen. Anschließend werden die Präparate in einer Kochsalz-Citrat-Lösung (Becherglas) kräftig geschwenkt, um Plasmareste sowie Erythrozyten und Leukozyten abzuspülen; die Thrombozyten haften sehr fest. Die Präparate werden dann 5' lang in 20 %igem Formol fixiert (Färbeküvette) und unter

fließendem Wasser vorsichtig abgespült. Anschließend Oxydation in einer Küvette mit 1/10 n Kaliumpermanganatlösung für die Dauer von 5', danach erneutes Spülen unter Leitungswasser. Abschließend werden die Präparate 45' lang mit 1:5 verdünnter Giemsa-Lösung gefärbt, mit Leitungswasser abgespült und luftgetrocknet.

Die trockenen Präparate sind unbegrenzt haltbar, sie sind aber gegen Abwischen wesentlich empfindlicher als Blutausstriche.

Der Plättchen-Aggregations-Test (PAT)

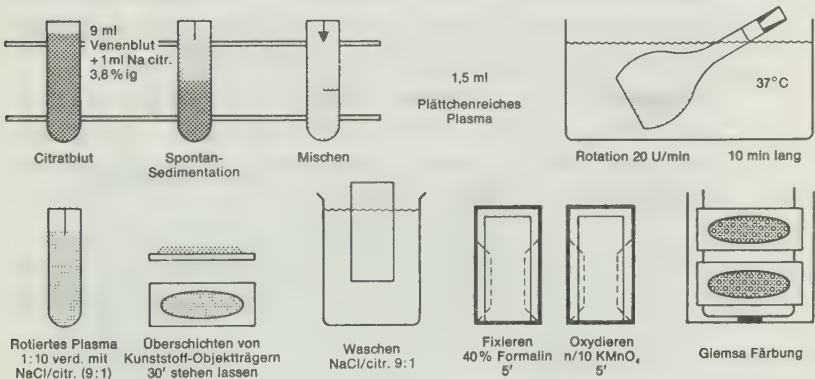


Abb. 2: Ausführung des PAT

2.3. Beurteilung der Präparate

Die gefärbten PAT-Präparate werden unter dem Mikroskop bei 100-facher Vergrößerung (10er Okular) ausgewertet. Die Thrombocyten liegen z.T. einzeln ausgebreitet, teilweise nicht ausgebreitet als sog. Spinnenformen. "Reversible" Aggregate bestehen aus funktionsfähigen Plättchen, die sich lose aneinander gelagert haben (Abb. 3).

Die Zellgrenzen der einzelnen Plättchen sind erkennbar, im Reagenzglas lassen sich reversible Aggregate durch Schütteln wieder auflösen. "Irreversible" Aggregate erscheinen unter dem Mikroskop als schwarze Farbflecke mit fadenförmigen Ausläufern (Abb. 6). Sie bestehen aus Thrombocyten, die unter teilweiser Zerstörung ihrer Zellmembran miteinander verschmolzen sind. Bei der Beurteilung der PAT-Präparate unterscheiden wir fünf Stufen:

Stufe 1: Man findet nur einzeln liegende, ausgebreitete Plättchen. Die PAT-Stufe 1 findet man extrem selten.

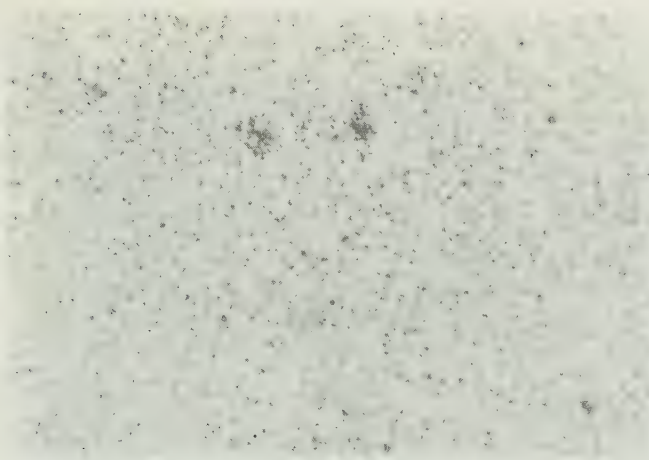


Abb. 3:

Stufe 2: Neben den einzelnen liegenden Plättchen finden sich vereinzelt reversible Aggregate, die einzeln liegenden Plättchen überwiegen. PAT-Stufe 2 ist ein normaler Befund. +)

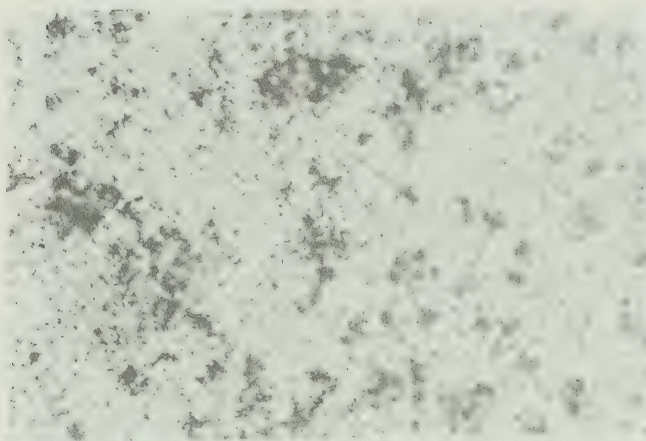


Abb. 4:

Stufe 3: Man findet vorwiegend reversible, aber auch einzeln irreversible Aggregate, die Zahl der ausgebreiteten Plättchen ist deutlich vermindert. +)

+) Abb. 3-6

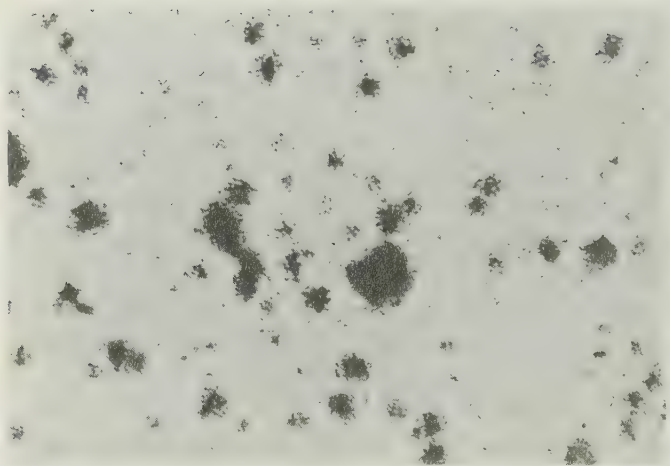
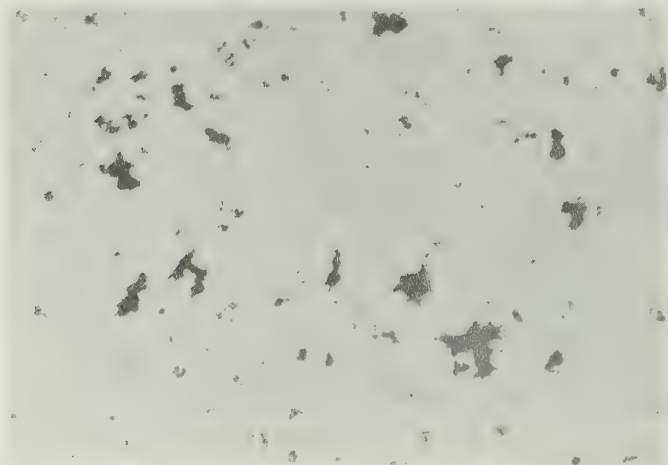


Abb. 5:

Stufe 4: Die irreversiblen Aggregate überwiegen gegenüber den reversiblen, ausgebreitete Plättchen sind selten. ^{†)}



Stufe 5: Es sind ausschließlich irreversible Aggregate zu beobachten. ^{†)}

Die PAT-Stufen 3 - 5 sind pathologisch.

2.4. Fehlerquellen

2.4.1. Blutentnahme

Änderungen des Mischungsverhältnisses Ziträt: Blut zwischen 1:10 bis 1:16 haben keinen Einfluß auf das Testergebnis. Macht der Anteil der 3,8%igen Zitratlösung mehr als $\frac{1}{6}$ des Blutvolumens aus, so wird die Aggregation blockiert (Mangel an CA- bzw. Mg-Ionen).

Die Blutentnahme muß mit einer relativ großkalibrierten Kanüle zügig erfolgen. Wenn das Absaugen mit der Spritze Schwierigkeiten bereitet, insbesondere bei Schaumbildung in der Spritze, werden die Thrombocyten mechanisch geschädigt, und der PAT fällt pathologisch aus.

Bei Teilgerinnung (wegen ungenügender Durchmischung des Blutes oder zu langsamer Blutentnahme) werden Aggregate, abnorme Ausbreitungsformen und viele Spinnen beobachtet (Thrombinwirkung); solche Präparate sollten nicht beurteilt werden.

Durch Glaskontakt wird eine Spontanaggregation der Plättchen induziert. Der Rest ist daher nur mit Einmal-Plastikspritzen und Kunststoffröhrchen durchführbar. Die Rotationskölbchen müssen, wie oben beschrieben, silikonisiert sein.

2.4.2. Zeitfaktor und Zentrifugieren

Die Zeit von der Blutentnahme bis zur Durchführung des PAT spielt eine wesentliche Rolle und ist bei der Beurteilung der Resultate zu berücksichtigen.

In der Regel erfolgt die Blutentnahme bei mehreren Patienten am frühen Vormittag, die Blutproben werden meist einige Stunden später weiterverarbeitet. Die

Untersuchung von Plasmaproben 2, 4 und 6 Stunden nach Blutentnahme ergab keine sicheren Differenzen der Untersuchungsergebnisse. Läßt man das Material bis zur Durchführung des Testes länger als 6 Stunden stehen, so erhält man in der Regel "normale" Befunde. Die Spontansedimentation der Thrombocyten ist dann so weit fortgeschritten, daß im Überstand nicht mehr genügend Plättchen vorhanden sind, um bei der Rotation miteinander in Kontakt zu kommen.

Wichtig ist ferner, ob man das RPR durch Zentrifugieren kurz nach der Blutentnahme (2' bei 100 X g) oder Spontansedimentation gewinnt. Untersucht man spontan sedimentiertes Plasma und sofort abzentrifugierte Plasmaproben der gleichen Personen 2 Stunden nach Blutentnahme, so fällt der PAT im spontan sedimentierten Plasma etwa 1/2 PAT-Stufe schlechter aus.

Als optimales Vorgehen ist die Verarbeitung der zentrifugierten Probe nach der Blutentnahme zu empfehlen. In der Praxis wird dieser Idealfall selten zu realisieren sein. Als nächstbestes Vorgehen bietet sich das spätere Verarbeiten der durch baldiges Zentrifugieren (2' bei 100 X g) gewonnenen Plasmaproben an. Die Verarbeitung des Plasmas nach Spontansedimentation liefert die relativ größten Abweichungen; von dieser Methode ist daher heute abzuraten.

2.4.3. Färbung

Schlechte Färbung der Präparate kommt zustande, wenn

- a) das zur Verdünnung der Giemsa-Lösung verwendete Aqua-Dest. nicht im pH-Bereich 5-6 liegt,
- b) die KMnO_4 -Lösung überaltert ist, was an der braunen Verfärbung ersichtlich ist.

2.4.4. Reproduzierbarkeit

Wird die Untersuchung sorgfältig durchgeführt, so liefert der PAT bei der gleichen Versuchsperson an verschiedenen Tageszeiten in der Regel identische Testergebnisse. Die Patienten müssen bei der Blutentnahme nicht nüchtern sein.

3. M e d i k a m e n t e

deren Wirkung auf den PAT (Plättchenaggregations-
test) während der Untersuchung getestet wurden

Colfarit

Tabletten

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält

Acetylsalizylsäure mikroverkapselt 500 mg

Dosierung: 2 X / die

Hersteller: BAYER AG, 5090 Leverkusen - Bayerwerk

Estradurin

Injektionslösung

Zusammensetzung: 1 Trockenampulle enthält

80 mg Oestradiolphosphat, 5 mg N-Methyl-Hexahydri-
colinsäure-2, 6-dimethyl-anilinidhydrochlorid (Mepiva-
cain), 40 mg Nicotinsäureamid.

Dosierung: 80 mg alle 4 Wochen, bei Therapiebeginn
160 mg

Hersteller: BASTIAN-Werk GmbH, 8000 München 60 (Pasing)
August Exter-Str. 2-4

Progynon M

Tabletten

Zusammensetzung: 1 Tablette enthält

0,2 mg Äthinylöstradiol

Dosierung: 3 x 1 / die

Hersteller: SCHERING AG, 1000 Berlin 65, Müllerstr.
170-172

Progynon-Depot 100 mg

Injektionslösung

Zusammensetzung: 1 Ampulle enthält
100 mg Östradiolundeclat

Dosierung: 1 Ampulle alle 4 Wochen

Hersteller: SCHERING AG, 1000 Berlin 65,
Müllerstrasse 170-172

Honvan

Injektionslösung / Tabletten

Zusammensetzung: 1 ml Injektionslösung/
1 Tablette enthalten

Tetranatriumfosfestrol 50 mg/120 mg

Dosierung : Beginn (15-30 Tage) 5-10 ml oder
3-4 Tabletten / die

Weiterbehandlung

wöchentlich 2-3 Injektionen zu 5-10 ml
oder 3 x 1-2 Tabl. täglich.

Hersteller: ASTA-Werk AG, Chemische Fabrik,
4812 Brackwede, Bielefelder Str. 79-91

4. Auswahl und Beschreibung des Patientengutes

Wir bezogen die Probanden aus dem Patientengut der Urologischen Klinik der Universitätsklinik Mainz. Die Untersuchten hatten alle ein histologisch gesichertes Prostatakarzinom. An ihnen war eine Orchiektomie (nach Riba) ausgeführt worden. Sie wurden mit den Östrogenpräparaten Honvan, Progynon-M, Progynon-Depot oder Estradurin kontrasexuell behandelt.

Von den neunundneunzig vom Mai 1973 bis zum Spetember 1973 in die Untersuchung aufgenommenen Patienten waren nur einundvierzig als geeignet zu betrachten. Nur diese erfüllten die folgenden Forderungen:

- 1) regelmäßige und zuverlässige
Einnahme der Medikamente
- 2) regelmäßiges, d.h. monatliches
Aufsuchen der Klinik
- 3) keine Ulcera des Magens oder
des Duodenums
- 4) keine Behandlung mit Antikoagulantien
während der Dauer der Untersuchung
- 5) pathologische PAT-Werte

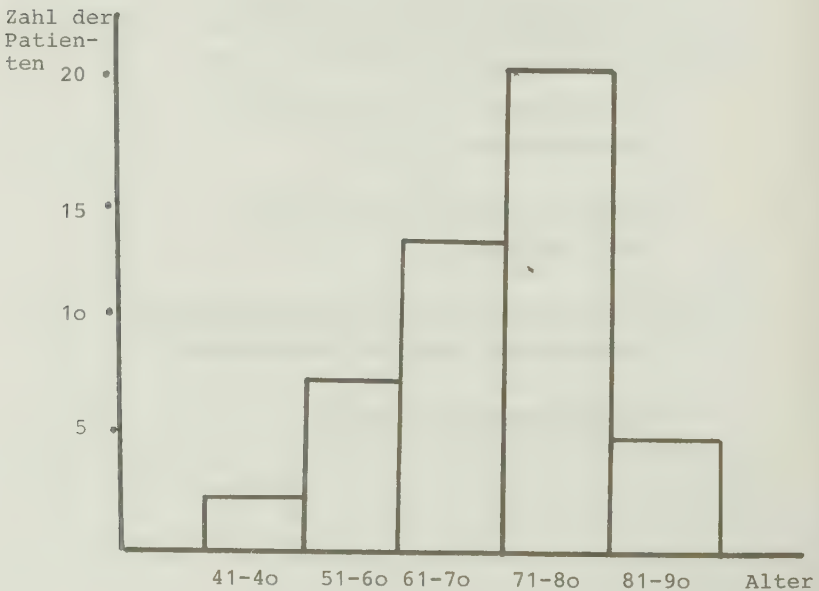
Vierundvierzig Patienten wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen, da sie Punkt 1) und 2) nicht erfüllten.

Drei Patienten zeigten auch nach mehrmonatigen Untersuchungen (6-8 Monate) keine abnormen PAT-Werte.

Drei weitere Patienten konnten nicht mit Colfarit behandelt werden, da ihre Anamnese auf ein Magenleiden hinwies.

Von den neunundvierzig untersuchten Patienten hatten 8 das Karzinomstadium I, 4 das Stadium II, 13 das Stadium III und 14 das Stadium IV. Von 10 Patienten konnte nur ermittelt werden, daß es sich bei ihrem Neoplasma um ein Adenokarzinom handelte.

Das Durchschnittsalter betrug 69,0 Jahre. Zu Beginn der Untersuchung war der jüngste Patient 49 Jahre und der älteste 84 Jahre alt.



5. E r g e b n i s s e

5.1. An der Untersuchung nahmen insgesamt 49 Patienten teil, die in fünf Gruppen aufgeteilt wurden:

Gruppe I - Patienten, die aufgrund ihrer pathologischen PAT-Befunde mit COLFARIT behandelt wurden.

(Mindestbeobachtungszeit: 3 Monate vor und 3 Monate nach COLFARIT)

Anzahl : 41

Gruppe II - Patienten, die aus verschiedenen Gründen nicht über die geforderte Mindestdauer von 3 Monaten vor und nach COLFARIT-Gabe beobachtet wurden.

Anzahl : 5

Gruppe III - Patienten, bei denen die COLFARIT-Therapie zeitweise oder dauerhaft abgebrochen wurde

a) wegen Magen-Darm-Irritation

Anzahl : 10

b) wegen eigenmächtigen Absetzens des Medikamentes durch den Patienten

Anzahl : 3

Gruppe IV - Patienten, deren PAT-Wert nach mehrmonatiger Beobachtung nicht im pathologischen Bereich lag.

Anzahl : 3

Gruppe V - Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Diabetes mellitus vorlag.

Anzahl : 6

Bei den langfristig untersuchten Patienten (44) lag das Mittel der PAT-Werte bei 41 (d.h. bei 93,2 %) vor COLFARIT-Gabe im pathologischen Bereich.
(Mittelwert der Mittelwerte über 3 PAT's == 4,305)

Bemerkungen zu den Gruppen

Insgesamt nahmen 49 Patienten an der Untersuchung teil. Zählt man die in den einzelnen Gruppen befindlichen Patienten zusammen, so ergibt sich die Summe von 69 Untersuchten, da einige Patienten in mehreren Gruppen vertreten sind.

Beispiel:

Patient 15 durfte nach drei Tests (Messungen) nach Beginn der COLFARIT-Therapie das Medikament nicht mehr einnehmen, da sich Magen-Beschwerden eingestellt hatten. Dieser Patient erscheint, da er über die Mindestdauer beobachtet wurde, in Gruppe I und wegen des Absetzens von COLFARIT in Gruppe III.

5.1.1. Zur Gruppe I - Patienten, die aufgrund ihrer pathologischen PAT-Befunde mit COLFARIT behandelt wurden. (Mindestbeobachtungszeit: 3 Monate vor und 3 Monate nach COLFARIT)
Anzahl 41

Paare der Mittelwerte 3 Werte vor Beginn der COLFARIT-Therapie und 3 Werte danach.

T a b e l l e I

	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.
vor	5,00	5,00	3,00	4,00	3,66	4,65	3,33	4,00	5,00	3,33	3,33
nach	2,00	2,33	2,00	2,33	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,66	2,00

	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.
vor	4,65	4,00	4,34	4,34	4,65	4,34	3,66	5,00	4,00	4,65	3,66
nach	2,00	2,00	2,00	2,33	2,33	2,00	2,00	2,66	3,00	2,00	2,33

	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.	31.	32.	33.
vor	4,65	4,65	3,66	3,66	4,34	4,65	4,65	4,00	3,66	4,65	4,65
nach	2,33	2,00	2,00	2,00	2,00	2,33	2,33	2,00	2,33	2,00	2,00

	34.	35.	36.	37.	38.	39.	40.	41.
vor	4,65	3,33	5,00	4,65	3,66	4,65	5,00	3,00
nach	2,66	2,00	2,33	2,66	2,33	2,00	2,00	2,33

Wenn man den Mittelwert von 2,33 nach COLFARIT-Gabe als noch im Normbereich liegend betrachtet, kann man erkennen, daß von den 41 Patienten mit pathologischen Mittelwerten 36 (= 87,80 %) durch COLFARIT normalisiert wurden.

Mittelt man bei den Patienten 10 und 37 über mehr als 6 Werte, so ergeben sich die Mittelwerte 2,33 bzw. 2,29. Danach wären dann 38 der 41 pathologischen PAT-Mittelwerte wieder im Normbereich (= 92,68 %).

Anmerkung:

Der Patient 34 zeigte nach 2 Tabletten COLFARIT/Tag Werte, die zwar etwa eine PAT-Stufe niedriger lagen als vor COLFARIT-Gabe, sie blieben aber pathologisch. Erst nach einer Gabe von 3 Tabletten COLFARIT/Tag = 1,5 g Azetylsalizylsäure/Tag normalisierten sich die Werte.

Betrachtet man den Mittelwert der Mittelwerte, der vor Beginn der COLFARIT-Therapie 4,21 und nach Einsetzen der Therapie 2,18 betrug, so stellt man fest, daß eine Senkung von 2,03 PAT-Stufen durch das COLFARIT erreicht wurde.

Um festzustellen, wie COLFARIT auf die Mittelwerte der einzelnen Patienten wirkt, wurde die Differenz der Mittelwerte vor und nach Beginn der COLFARIT-Therapie gebildet.

T a b e l l e II

P = Patient

D = Differenz Mittelwerte PAT

P	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
D	3,00	2,67	1,00	1,67	1,66	2,65	1,33	2,00	3,00	1,33

P	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.
D	1,33	2,65	2,00	2,34	2,01	2,32	2,34	1,66	2,34	1,00

P	21.	22.	23.	24.	25.	26.	27.	28.	29.	30.
D	2,65	1,33	2,32	2,65	1,66	1,66	2,34	2,32	2,32	2,00

P	31.	32.	33.	34.	35.	36.	37.	38.	39.	40.	41.
D	1,33	2,65	2,65	1,99	1,33	2,67	1,99	1,33	1,65	3,00	0,67

Aus der Tabelle II ersieht man, daß die Differenz der PAT-Stufen - bis auf einen Fall - nicht unter einer PAT Stufe lag. Die mittlere Differenz der Mittelwerte beträgt: 2,03 PAT-Stufen.

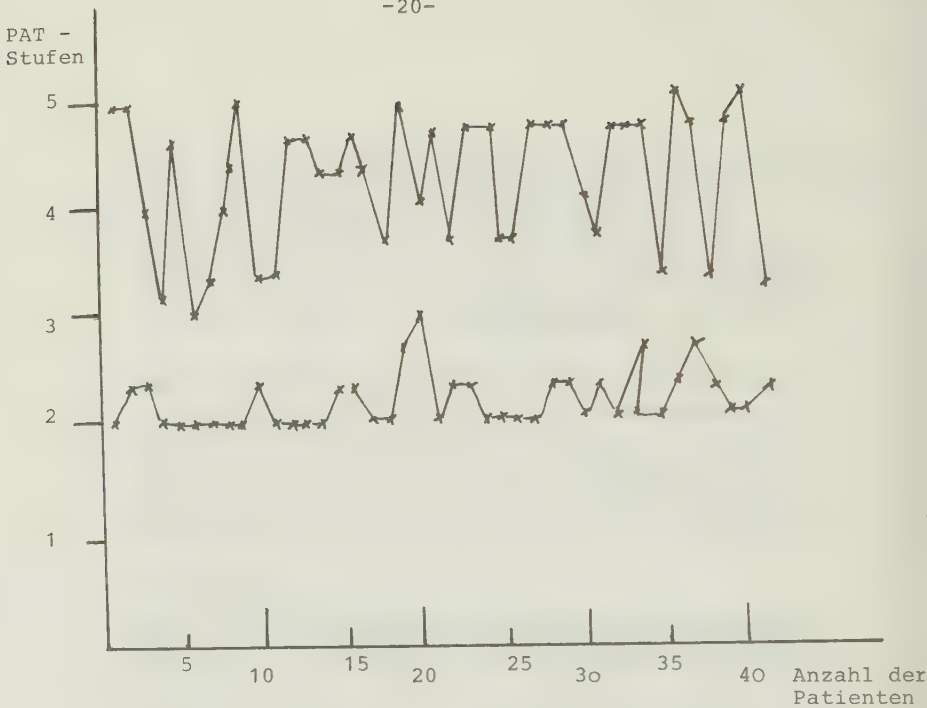


Abb. 1:

(x= Mittel aus 3 PAT-Werten)

Zu Abb. 1: In Diagramm 1 sind die Mittel aus 3 PAT-Werten v o r (obere Kurve) und n a c h (untere Kurve) COLFARIT-Gabe von 41 Patienten paarweise aufgetragen. Daraus ist zu erkennen, daß in allen Fällen eine Senkung des PAT-Mittelwertes von mindestens 1 PAT-Stufe durch COLFARIT bewirkt wurde bis auf einen Patienten (siehe Tabelle II).

38 der 41 vor COLFARIT-Gabe pathologischen PAT-Mittelwerte wurden normalisiert.

Patient 21

5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 4 / 2 2 2 (2 2 2⁺)

Patient 23

3 4 5 5 / 3 2 2 3 2

Patient 24

3 5 5 5 5 5 5 4 / 2 2 2 2 2 2

Patient 32

5 5 4 / 2 2 2 2 2 2

Patient 33

5 5 4 / 2 2 2 2 2 2

Patient 37

4 5 5 / 3 2 3 2 2 2 2

Aus den PAT-Werten, die während der COLFARIT-Therapie ermittelt wurden, läßt sich ersehen, daß COLFARIT auch langfristig die Aggregationstendenz der Plättchen senkt.

+) unter HONVAN-Kur

Es wurden die Mittelwerte von allen zu einem Meßzeitpunkt (Zeitpunkt vor oder nach COLFARIT-Gabe) gebildet, um festzustellen, wie sich die PAT-Werte chronologisch unter COLFARIT-Einnahme verhalten.

T a b e l l e VIII

Meßzeitpunkt	3 v.C.	2 v.C.	1 v.C.	1 n.C.	2 n.C.	3 n.C.
Mittelwert aller zum Meßzeitpunkt ge- hörigen PAT-Werte	3,92	4,27	4,47	2,29	2,15	2,14

v.C. = vor COLFARIT-Gabe
n.C. = nach COLFARIT-Gabe

5.1.2. Zur Gruppe II - Patienten, die aus verschiedenen Gründen nicht über die geforderte Mindestdauer von 3 Monaten vor und nach COLFARIT-Gabe beobachtet wurden.
Anzahl:5

T a b e l l e IV

Patient 42

3 4 5 5 5 5 5 / +) 2 2 2

Patient 43

2 5 5 +) / 2

Patient 44

5 3 4 4 / 2

Patient 45

4 5 5 4 / ---

Patient 46

2 5 5 / 2

Auch bei diesen Patienten kann man erkennen, daß vor COLFARIT-Gabe pathologische PAT-Werte vorlagen, die sich unter COLFARIT-Therapie besserten (bei Patient 45 mußte ohne PAT-Wert in der Therapie das COLFARIT abgesetzt werden).

+) Werte innerhalb 8 Tagen ermittelt

- 5.1.3. Zur Gruppe III - Patienten, bei denen die COLFARIT-Therapie zeitweise oder dauerhaft abgebrochen wurde
- a) wegen Magen-Darm-Irritation
Anzahl : 10
 - b) wegen eigenmächtigen Absetzens des Medikamentes durch den Patienten.
Anzahl : 3

T a b e l l e V

Patient 46

2 5 5 / 2

Patient 2

5 5 5 / 2 +) 2 3

Patient 6

5 5 4 4 3 3 5 4 5 5 / 2 2 2 - abgesetzt : 5

Patient 7

4 2 3 3 4 / 2 2 - abgesetzt : 4

Patient 8

5 3 4 / 2 2 2 - abgesetzt : 5

Patient 12

4 5 5 4 5 5 5 4 / 2 2 2 - abgesetzt : 5

Patient 19

4 5 5 5 5 / 3 3 2 2 2 2 - abgesetzt : 5

Patient 40

4 4 4 5 5 5 5 / 2 - abgesetzt : 5

+) hier abgesetzt

Patient 45

4 5 5 4 /

- abgesetzt

Patient 29

4 5 4 5 5 5 4 / 2 2

- abgesetzt

b) willkürlich, kurzzeitig vom Patienten abgesetzt

Patient 15

5 5 5 4 5 5 5 4 4 / 3 2 5 2 2
=

Patient 21

5 5 5 5 5 5 5 5 5 5 4 / 2 2 5 2 2 2 2
=

Patient 30

2 5 2 5 5 / 2 5 2 2 2
=

Patient 15 und 21 hatten eine Woche, Patient 30 hatte etwa 3 Tage kein COLFARIT genommen.

PAT-Werte von Patienten, deren PAT unter COLFARIT-Therapie im Normbereich lagen, waren nach Beendigung der Therapie pathologisch.

- 5.1.4. Zur Gruppe IV - Patienten, deren PAT-Wert nach mehrmonatiger Beobachtung nicht im pathologischen Bereich lag.

Anzahl : 3

T a b e l l e VI

Patient 47

2 2 2 3 3 2

Patient 46

2 3 4 3 3 2 2 2

Patient 49

2 2 5 3 2 2 2 2

- 5.1.5. Zur Gruppe V - Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Diabetes mellitus vorlag.

Anzahl : 6

T a b e l l e VII

Patient 5

2 2 4 4 4 2 5 4 / 2 2 2

Patient 9

4 5 5 5 5 / 3 2 2

Patient 22

5 3 4 4 / 2 3 2

Patient 39

5 5 / 2 2

Patient 26

5 2 5 3 4 4 4 / 3 2 2 3

Patient 34

5 5 4 5 / 3 4 5 / 2 3

Da bei Patienten mit Diabetes mellitus häufig pathologische PAT-Werte zu finden sind (nach BREDDIN 68,7 % pathologische PAT-Werte bei Diabetikern), wurden diese noch einmal gesonder aufgeführt. Auch bei diesen Patienten zeigte sich eine deutliche Besserung der PAT-Werte durch die Einnahme von 1,0 g COLFARIT pro Tag.

PAT-
STUFEN

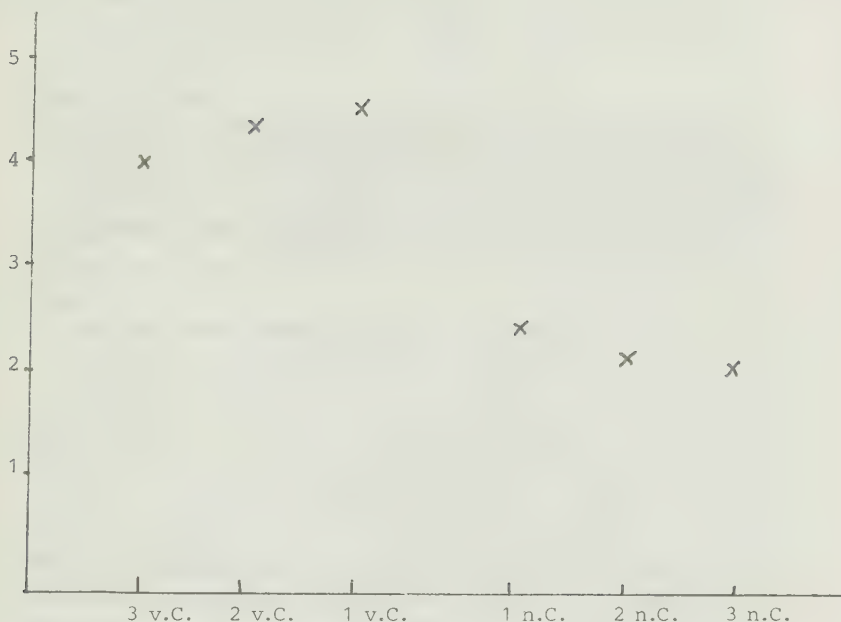


Abb. 2: MESSZEITPUNKTE

v.C. == vor COLFARIT-Gabe; n.C. == nach COLFARIT-Gabe

+) Mittelwert aus allen zu diesem Meßzeitpunkt zuzuordnenden Werten

Zu Abb. 2: - In Diagramm 2 sind die Mittelwerte aller PAT-Werte, die einem Meßzeitpunkt zugehören, gegen die Meßzeitpunkte aufgetragen. Man kann daraus ersehen, daß das Mittel dieser PAT-Werte durch COLFARIT um 2,18 PAT-Stufen sinkt.

Es läßt sich weiter daraus ersehen, daß die Mittelwerte vor COLFARIT-Gabe weit im Pathologischen liegen und nach COLFARIT-Gabe normalisiert werden.

6. Die Rolle der Thrombocyten bei der Blutgerinnung
und die Wirkung der Azetylsalizylsäure

Bei der Thrombose laufen grundsätzlich die gleichen Vorgänge ab wie bei der Blutgerinnung (54). Da die Blutgerinnung aber besser untersucht ist, seien hier die Vorgänge bei der Blutgerinnung und dabei speziell die Rolle der Thrombocyten geschildert.

Bei der Verletzung eines Gefäßes laufen nach der zur Zeit gültigen Meinung zwei Prozesse ab:

1. die Blutstillung

2. die Blutgerinnung.

Der Blutstillungsvorgang, der der Blutgerinnung zeitlich vorausgeht, wird durch eine distal und proximal von der Verletzungsstelle gelegene Gefäßverengung eingeleitet. Diese Lumeneinengung wird einmal durch eine Kontraktion der Gefäßmuskulatur (41) und zum anderen durch ein Absinken des Blutdruckes infolge des ausströmenden Blutes sowie durch das Kollabieren mitbetroffener Kapillaren bewirkt.

An das freiwerdende subendotheliale Gewebe, insbesondere das Kollagen (24, 48, 60) heften sich die vorbeiströmenden Thrombocyten an. Dies soll bedingt sein:

1. durch die gegensätzliche Ladung von Thrombocyten und subendothelialelem Gewebe (52),
2. durch das aus den verletzten Gefäßzellen freiwerdende ADP (24) und

3. durch das über das Intrinsic-System gebildete
Thrombin (24, 52).

Die Plättchen, die adhärieren (wie man das Haften der Plättchen an fremden Oberflächen nennt), werden ihrerseits durch den Kontakt beeinflusst (14, 48, 71). Sie verändern ihre Gestalt (14,48), ihre Oberflächenladung (14, 48) und schütten Serotonin, Plättchenfaktor 4 + 4, Adrenalin, ATP, ADP etc. aus (14, 48) (sog. release reaction).

Unter Einwirkung des ausgeschütteten ADP's werden andere Plättchen verändert, lagern sich an die schon adhärirten an und schütten ihrerseits Inhaltsstoffe aus. Diese Anlagerung der Thrombocyten an Thrombocyten wird Aggregation genannt (60). Der dadurch entstehende Wundpfropf wird als weißer Abscheidungsthrombus bezeichnet (52).

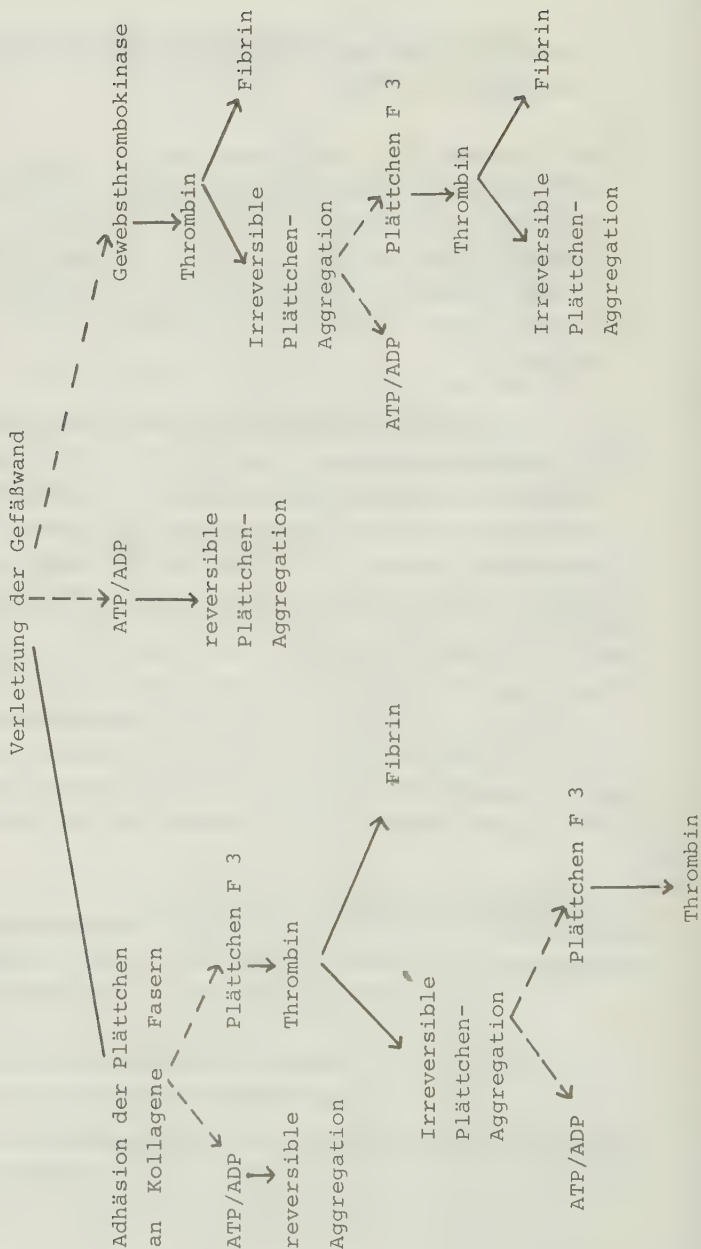
Schema der Blutstillung siehe Seite

SCHEMA DER BLUTSTILLUNG

(aus Keidel 108)

— = erzeugt

- - - = setzt frei



Außer der Adhäsion und Aggregation wird durch die Kontaktflächen das Intravaskuläre System in Gang gesetzt (52), das den Prothrombinumwandlungsfaktor seinerseits aktiviert.

Über den Mechanismus der intravaskulären Prothrombinaktivierung bestehen zwei Auffassungen (52). Nach der einen sind sieben plasmatische Gerinnungsfaktoren und ein aus den Thrombocyten freiwerdendes Lipoproteid (Thrombocytenfaktor 3) beteiligt (52).

An den Kontaktflächen kommt es zur Umwandlung des als Proenzym anzusehenden Faktors XII (Hageman-Faktor) in das aktive Enzym (aktiver Hageman-Faktor). Die daran sich anschließenden Reaktionen, an denen Faktor XI (Rosenthal-Faktor), Faktor IX (Christmas-Faktor), Faktor VIII (Antihäemophiles Globulin), Thrombocytenfaktor 3, Faktor X (Stuart Prower-Faktor) und der Faktor 5 beteiligt sind (Accelerin), werden als partielle Proteolysen aufgefaßt. Durch sie werden Enzyme frei, die auf weitere Proenzyme einwirken.

Nach anderer Ansicht geschieht die Prothrombinaktivierung vorwiegend durch Autokatalyse, die durch plasmatische Faktoren (Faktor V und X) die nötige Beschleunigung erhält. Die Faktoren IX und VII sind nach dieser Auffassung Reaktionsprodukte der Prothrombinautokatalyse und erst nach deren Ablauf nachweisbar (52).

Der sowohl über das Intrinsic-System (Thrombozytenzerfall) als auch über das Extrinsic-System (Gewebszerfall) entstehende Prothrombinumwandlungsfaktor läßt aus Prothrombin Thrombin entstehen.

Das entstehende Thrombin beteiligt sich in 2-facher Weise an der Blutgerinnung. Einmal bewirkt es im Gegensatz zu ADP eine irreversible Thrombozytenaggregation (52), so daß man zwei Phasen der Aggregation unterscheiden kann und zwar

1. die Phase der reversiblen Aggregation
und
2. die Phase der irreversiblen Aggregation
(78).

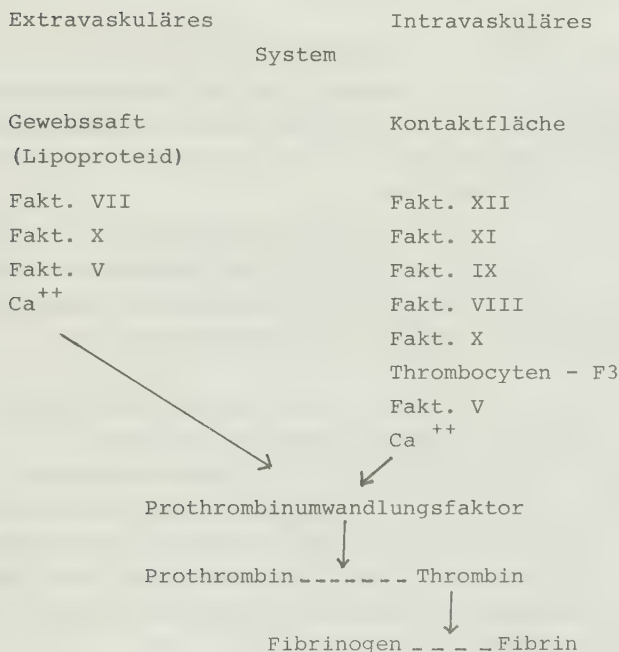
Zum anderen entsteht aus der löslichen Vorstufe Fibrinogen durch die proteolytische Wirkung des Thrombins Fibrin (52). Von dem Linearprotein Fibrinogen werden durch Thrombin Arginylpeptidbindungen gespalten, wodurch die Fibrinopeptide A und B getrennt werden. Die verbleibenden Fibrinmonomere sind dann polymerisationsfähig.

Die Polymerisation der Fibrinmonomere geschieht durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken; und zwar als End-zu-End oder Seit-zuSeit-Verknüpfung. Diese Fibrinmonomeraggregate sind jedoch nicht beständig und können durch Substanzen, die Wasserstoffbrücken auftrennen (z.B. Harnstoff), wieder aufgelöst werden.

Erst unter dem Einfluß von Faktor XIII, dem sog. fibrinstabilisierenden Faktor, polymerisieren die Fibrinmonomere über echte konvalente Bindungen zum Fibrin (52).

GERINNUNGSSCHEMA

(aus Keidel 52)



Die entstehenden Fibrinfäden bilden ein Netzwerk, in dem sich die Thrombocyten, Erythrocyten und Leukocyten fangen. Der so gebildete dauerhafte Wundpfropf wird als "roter Thrombus" bezeichnet.

Eine in bezug auf das Intrinsic-System unterschiedliche Auffassung vertreten die Autoren Ardlie und Han (4, 42). Ihrer Meinung nach sind die Blutstillung und Blutgerinnung nicht voneinander abzutrennen.

Das austretende ADP hat zwei Funktionen:

1. soll es die Mikrotubuli, die die Thrombocytenoberfläche umspannen und für die Scheibenform der Plättchen verantwortlich sind, dazu bringen, sich ins Innere zu verlagern und
2. soll es die negative Oberflächenladung der Thrombocyten so verändern, daß sich die Thrombocyten nicht mehr abstoßen. Durch diese Veränderungen können die Thrombocyten großflächig in Kontakt treten.

Die beiden Aggregationsphasen werden nach Ardlie und Han wahrscheinlich folgendermaßen ausgelöst:

Durch ADP aktiviert, bildet das Intrinsic-System Thrombin. Die dann entstehenden Thrombinfibrinogen-enzymkomplexe sind für die Bindung der Thrombocyten in der reversiblen Phase verantwortlich. Durch polymerisierendes Fibrin kommt es dann zur zweiten Phase der Aggregation.

Bei der Entstehung des polymerisationsfähigen Fibrins aus Fibrinogen unter der Einwirkung von Thrombin entstehen die Spaltfibrinopeptide A und B. Nach Hypothese von Ardlie und Han soll nun das abgespaltene Fibrinopeptid B die Adenylcyclase der Plättchen inaktivieren und diese dadurch zur Kontraktion und Ausschüttungsreaktion bringen. Diese Hypothese stützt sich auf die Untersuchungen von Laki (57), Day und Holmsen/1971 (31), Baenzinger/1971 (7), McKee/1970 (65).

Nach Ardlie und Han ist also zur Aggregation der Plättchen bereits Thrombin nötig.

Umseitig das Schema der Aggregation und Entstehung
von Thrombin nach Ardlie und Han.

Exposure of
subendothelial C.T.

Adhesion of
platelets to C.T.

Activation of
coagulation on
platelet membrane
with consequent
generation of
thrombin (by
intrinsic and
extrinsic pathways)

Thrombin-induced
release of
platelet constituents

(a)



Antiplasmin
[ADP]
PF₄
5HT etc

[ADP]

Reversible
aggregation

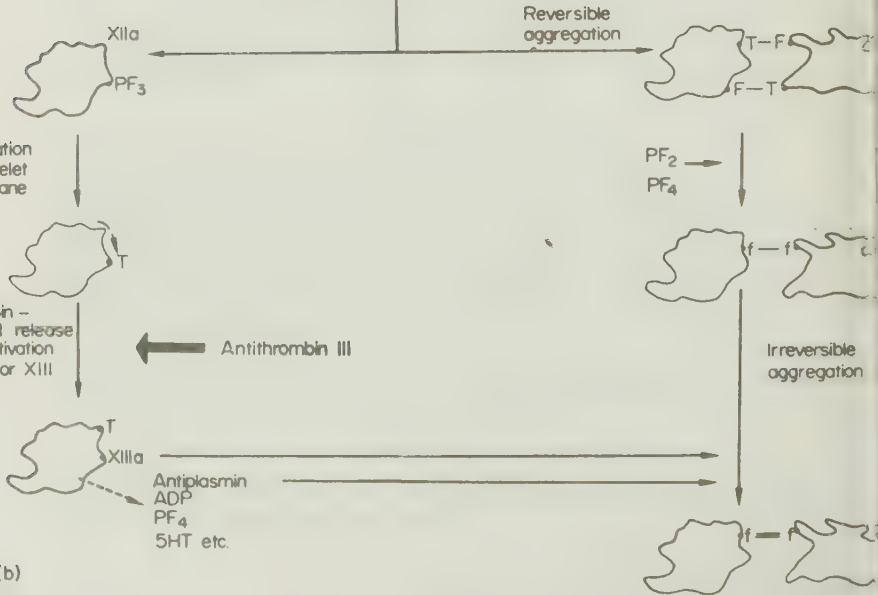
Coagulation
on platelet
membrane

Thrombin-
induced release
and activation
of factor XIII

Antithrombin III

Antiplasmin
ADP
PF₄
5HT etc.

(b)



Zu Abb. 3

Schema der Haemostase, das eine vereinfachte Plättchenreaktion und Blutgerinnung zeigt.

- a) Der Entstehung des haemostatischen Propfens gehen Gefäßverletzungen, Endothelläsion und das Adhärieren der Plättchen an das subendotheliale Kontaktgewebe voraus (CT), ATP und Mikrofibrillen, Basalmembran etc.) aktiviert Faktor XI (111), so daß die Reaktion des Intrinsik-Systems mit der Thrombinerzeugung (T) an der Plättchenoberfläche erscheinen, das seinerseits die Ausschüttung von Plättcheninhalt beweist.
- b) ADP, das aus Plättchen ausgeschüttet wird, die an dem Kontaktgewebe adhärieren, bringt nahegelegene Plättchen dazu, sich in ihrer Morphologie zu ändern und dadurch zu aggregieren. Desweiteren aktiviert ADP den Faktor VII (112) und PF_3 , so daß es zur Koagulation an der Plättchenmembran kommt. Thrombin (T) entsteht auf der Plättchenmembran, induziert die Ausschüttung des Plättcheninhalts und aktiviert Faktor XIII. Die Aggregation der Plättchen wird initial durch die Bindung von Thrombin (T) an Fibrinogen (F) vermittelt. Diese Bindung ändert sich, wenn die Thrombin-Fibrinogenreaktion von der Fibrinbildung (F) und -polymerisation (f - f) gefolgt wird. Die Aggregation wird irreversibel, wenn das polymerisierende Fibrin durch Faktor XIIIa stabilisiert (f = f) wird.

Es ist eingezeichnet, wie möglicherweise Antithrombin III, PF_2 (Plättchen-Faktor 2), PF_4 (Plättchen-Faktor 4) und Thrombocytenantiplasminaktivität beteiligt sind.

(Die aktiven Formen sind mit dem Suffix 'a' gekennzeichnet).

7. D i s k u s s i o n

Zur Behandlung des Prostatakarzinoms stehen zur Zeit folgende Therapiemöglichkeiten zur Verfügung:

Radikale Prostatektomie

(operative Kastration)

Östrogentherapie

(biologische Kastration)

Bestrahlung

Transurethrale Resektion

Kryochirurgie

Die jeweilige Behandlungsmethode richtet sich nach dem Stadium des Karzinoms. Dabei sind Transurethrale Resektion und Kryochirurgie rein palliative Eingriffe, um die im fortgeschrittenen Karzinomstadium auftretenden Miktionsstörungen zu beheben.

In den Stadien O, A und B, die man auch als Frühstadien bezeichnet, ist das Karzinom auf die Prostata begrenzt - es ist noch nicht zum Einbruch in das periprostatice Gewebe oder zur Metastasierung gekommen. In diesen Stadien ist die radikale Prostatektomie angezeigt (3).

Prostatakarzinome der fortgeschrittenen Stadien C und D sind nicht mehr auf die Prostata allein begrenzt. Diese Neoplasmen werden durch Bestrahlung oder die Kombination von Östrogengabe und Kastration behandelt (3).

Je nach histologischer Differenzierung des Karzinoms ist auch seine Wachstumstendenz unterschiedlich. Bei konsequenter Therapie beträgt die durchschnittliche Überlebenszeit des behandelten Patienten 4-5 Jahre, in einzelnen Fällen bis zu 10 Jahren (3).

Obwohl die Therapie des Prostatakarzinoms in den fortgeschrittenen Stadien zu den eindrucksvollsten Therapieerfolgen der Karzinombehandlung gehört (3) und bei individueller Kombination mit den anderen Therapiemöglichkeiten einen optimalen Effekt (63, 46) erzielt, ist sie doch mit einigen Nachteilen behaftet. Zusätzlich zum Grundleiden erschweren psychische Feminisierung, Potenzverlust, Unverträglichkeitsreaktionen des Magen-Darmtraktes, Ödembildung, pektanginöse Beschwerden und schmerzhaftes Gynäkomastie das Leben des Patienten (3, 11, 63, 109).

Außer den oben genannten Nebenwirkungen ist als weitere wichtige Komplikation der Östrogentherapie das erhöhte Thromboserisiko zu nennen. Der Zusammenhang zwischen Einnahme von Östrogen und dem dadurch erhöhten Thromboserisiko ist im besonderen in der Gynäkologie untersucht worden.

Im Rahmen der Untersuchungen über die Ovulationshemmer und ihrer Nebenwirkungen haben einige Autoren (46, 55, 81, 82, 88) gefunden, daß bei Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen, ein erhöhtes Thromboserisiko vorliegt.

In den 60er Jahren erschienen Berichte der VETERANS ADMINISTRATION COOPERATION UROLOGICAL RESEARCH GROUP über die Lebenserwartung von Prostatakarzinomträgern bei verschiedenen Behandlungsarten (66, 107, 108). Insgesamt wurden ca. 2300 Patienten in die Studie aufgenommen und in die Tumorstadien I, II, III und IV eingeteilt. Dabei entsprach das Stadium I den Stadien O und A der Einteilung nach Alken (3), II entsprache dem Stadium B, III dem Stadium C und IV dem Stadium D.

Etwa 300 Patienten in der Gruppe I und II wurden postoperativ in einer Östrogen- und einer Placebogruppe randomisiert, d.h. nach dem Zufallsprinzip einer der beiden Gruppen zugeteilt. Die übrigen Patienten der inoperablen Stadien III und IV verteilten sich auf vier Gruppen mit der folgenden Behandlung:

1. Östrogenmedikation
(5 mg Diäthylstilböstrol)
2. Orchiektomie und Placebomedikation
3. Orchiektomie und Östrogenbehandlung
Diäthylstilböstrol)
4. Placebogabe

Dabei kam die doppelblind und prospektiv durchgeführte Studie zu überraschenden Ergebnissen:

Bei den Stadien I und II stellte sich heraus, daß die Überlebenschance unter Östrogenmedikation nicht größer, sondern kleiner war als die der Placebogruppe.

Die Patienten des Stadiums III wiesen ähnliche Ergebnisse auf.

Lediglich bei den Patienten des Stadiums IV waren Überlebenszeiten bei allen vier Behandlungsarten gleich. Bei diesem Tumorstadium (Kapseldurchbruch und Fernmetastasen) wirkten die Östrogene weder lebensverkürzend noch lebensverlängernd (66, 109).

Das Prostatakarzinom war zwar in seinem Wachstum gehemmt worden, aber durch die auf Grund der Therapie aufgetretenen Todesfälle war die Überlebenschance der Behandelten keinesfalls besser (62, 66, 47, 107, 108).

Zitat: "What estrogen treatment gains from the cancer, it more than loses to other causes of death!" (108).

Die Ergebnisse der ersten Untersuchung der VETERANS ADMINISTRATION GROUP (des sog. Mellinger-Reports) blieben aber nicht lange unangefochten. KLOSTERHALFEN (53), E. BELT und F.H. SCHRÖDER (9) fanden - im Gegensatz zur Mellinger-Studie -, daß die Östrogentherapie den Ergebnissen ihrer Studie zufolge auch weiterhin angebracht sei. LUTZEYER und SCHIFFER warfen der Mellinger-Studie sogar methodische Mängel vor (61).

In ihrer zweiten Studie geben C.E. BLACKARD, DOE, MELLINGER und BYAR an, daß eine Östrogendosis von 1mg, im Gegensatz zu der im Mellinger-Report verwandten von 5 mg, die gewünschte Wirkung auf das Prostatakarzinom ausübt. Therapiekomplicationen traten aber in erheblich geringerem Ausmaß auf (12).

Sind die Therapieerfolge im allgemeinen auch günstiger als die Mellinger-Studie zeigte, so bleibt doch zu beachten, daß Östrogenbehandelte Prostatakarzinompatienten ein erhöhtes thrombembolisches Risiko tragen.

Eine Untersuchung, die sich mit der Wirkung der Östrogene auf die Thrombozytenaggregationstendenz der Prostatakarzinomträger befaßt, wurde von R. VOCK veröffentlicht (109).

Mit Hilfe des Plättchenaggregationstests (nach BREDDIN) wurden 83 Prostatakarzinompatienten untersucht. Dabei zeigte sich, daß Patienten, die während der Testreihe unter Östrogenmedikation standen, einen signifikant schlechteren Testausfall hatten als solche, die während der Untersuchung Östrogenfrei waren (109).

Auch in der vorliegenden Arbeit zeigt sich, daß Östrogenbehandelte Prostatiker durch die erhöhte Thrombozytenaggregation ein erhöhtes Thromboserisiko tragen.

Bei 46 der 49 untersuchten Patienten, d.h. bei 94,0 % lag das Mittel von drei in Monatsabständen ermittelten Werten im pathologischen Bereich.

Der Plättchenaggregationstest (PAT) erfaßt die Aggregationstendenz der Thrombocyten. Ein pathologisches Testergebnis weist lediglich auf eine Thrombosegefährdung hin (21), aber erst zusammen mit den anderen Faktoren der Virchow'schen Trias - verlangsamte Zirkulation und Intimaschäden - führt die gesteigerte Plättchenaggregation zur Thrombose (109).

Ob die Östrogene über eine gefäßschädigende Wirkung, wie sie von MATHIESEN und POLIWODA (94) beschrieben wurde, oder durch direkte Wirkung auf die Thrombocyten selbst auf die Aggregationsneigung wirken, ist noch nicht geklärt.

Da die Östrogentherapie bei der Behandlung des Prostatakarzinoms usque ad finem nicht unterbrochen werden darf (3), besteht für den Patienten eine zum Teil Jahre dauernde Gefährdung durch thrombembolische Prozesse. Besonders gefürchtet sind dabei die kardiovaskulären Komplikationen, die - wie die Mellinger-Studie zeigte - unter Umständen die Therapie in Frage stellen können.

Um das Risiko für den Östrogenbehandelten Prostatiker zu senken, wäre eine antithrombotische Prophylaxe anzuraten. Im Idealfall wäre dies eine positive Beeinflussung aller Parameter, die auf die Thrombusbildung Einfluß haben: Stase, Intimaläsion und erhöhte Gerinnbarkeit.

Die pathogenetisch bedeutsameren dieser Faktoren (Stase und Intimaläsion) lassen sich medikamentös kaum beeinflussen, so daß der Schwerpunkt der Behandlung auf dem dritten Faktor, der erhöhten Gerinnbarkeit, liegt (40). Diese läßt sich durch zwei Medikamentengruppen senken:

1. Antikoagulantien

2. Antiaggregantien

Dabei sind die Antikoagulantien gegenüber den Antiaggregantien von einigem Nachteil (93). Da sie den plasmatischen Teil der Gerinnung unterdrücken, kann es zu massiven hämorrhagischen Diathesen kommen. Daher ist eine intensive ärztliche Überwachung der Patienten notwendig (93), und die Thromboseprophylaxe kann bei Patienten, bei denen eine regelmäßige Kontrolle nicht gewährleistet ist, nicht durchgeführt werden.

Desweiteren verhindern die Antikoagulantien die Bildung eines Thrombozytenabscheidungsthrombus scheinbar nicht (15, 44, 67), was aber bestritten wird (4).

Demgegenüber scheinen sich Antiaggregantien gerade zur Thromboseprophylaxe als besonders vorteilhaft zu erweisen, da sie über die Aggregationshemmer der Plättchen wirken und nur die intravaskuläre Gerinnung beeinflussen. Da die extravasale Gerinnung nicht betroffen ist, kann die Blutgerinnung bei Gefäßverletzung uneingeschränkt ablaufen.

Unter den untersuchten Antiaggregantien, von denen hier nur einige genannt sein mögen: Dipyridamol (85), Mefenaminsäure, Flufenaminsäure, Phenylbutazon (117), Papaverin (22,110), Nicotinsäure, Linolensäure und Arachidonsäure (16), hat sich Acetylsalicylsäure als beste in vivo anwendbare Antiaggregans erwiesen (16, 23, 64, 110).

In klinischen Tests hat sich Aspirin als Thromboseprophylaktikum den Antikoagulantien als ebenbürtig, oft sogar überlegen gezeigt.

Nach Angaben von E. MÜHE (70) ist man bei Problempatienten in der Chirurgischen Klinik der Universität Erlangen mit Erfolg in der Thromboseprophylaxe von der Anwendung der Antikoagulantien zu Acetylsalicylsäure übergegangen. Dies geschah bei Patienten mit Mitralklappenprothesen, die über 65 Jahre alt waren, unter Hypertonie litten, oder nach der Operation nicht eingehend zu kontrollieren waren.

Über Erfolge bei der Behandlung von Patienten mit pathologisch erhöhten PAT-Werten, die durch Ovulationshemmer bedingt waren, hat E. RÖMER berichtet (88).

Diese aggregationshemmende Wirkung zeigte sich auch in der vorliegenden Studie.

Bei 93 % der Patienten (38 von 41) konnten dauerhaft pathologisch erhöhte PAT-Werte durch Colfaritgabe (mikroverkapseltes Aspirin) normalisiert, d.h. von Werten um die Stufe 4 auf Werte um Stufe 2 gesenkt werden.

Die PAT-Werte von 11 Patienten, die über einen Mindestzeitraum von 3 Monaten vor Beginn der Colfarittherapie pathologisch waren, wurden nach Einsetzen der Behandlung mit Colfarit etwa ein halbes Jahr ermittelt. In Übereinstimmung mit BREDDIN (23, 78) und anderen Autoren (68), konnten wir feststellen, daß Acetylsalicylsäure auch über einen längeren Zeitraum seine aggregationshemmende Wirkung nicht verliert.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnten wir an einem kleinen Patientenkollektiv von 6 Personen zeigen, daß auch bei Patienten, bei denen mehrere Faktoren - Diabetes mellitus, Alter über 50 und Östrogentherapie - das Vorkommen von pathologischen PAT-Werten bedingen, durch 1,0 g Acetylsalicylsäure die erhöhte Aggregationstendenz der Thrombozyten dauerhaft gesenkt werden konnte. Lediglich bei einem Patienten waren 1,6 g Acetylsalicylsäure notwendig, um die PAT-Werte zu normalisieren.

Die PAT-Werte von 9 Patienten, die vor Colfariteinnahme regelmäßig pathologisch waren und die durch Colfarit normalisiert worden waren, lagen nach Absetzen des Medikaments wieder im pathologischen Bereich der PAT-Skala (Gruppe III, Tab. VI.

In der Literatur wird beschrieben, daß Acetylsalicylsäure eine aggregationshemmende Wirkung ausübe, die 5 bis 7 Tage nach oraler Applikation noch vorhanden sei. Das gleiche Phänomen zeigte sich an 3 Patienten, deren PAT-Werte durch Acetylsalicylsäure normalisiert worden waren. Bereits 5 Tage nach Absetzen des Medikaments waren ihre PAT-Werte wieder pathologisch.

Die folgenden Ergebnisse unserer Untersuchung, daß

1. Colfarit bei 38 von 41 Patienten (=93,0 %), die über mindestens drei Monate regelmäßig pathologische PAT-Werte aufwiesen, diese Werte langfristig normalisierte,

2. bei allen 9 Patienten, bei denen Colfarit abgesetzt wurde, wieder pathologische PAT-Werte auftraten,

lassen den Schluß zu, daß Colfarit die Normalisierung der erhöhten Aggregationstendenz der Thrombozyten unseres Patientenkollektivs bewirkt hat.

Die Gefährdung durch thrombembolische Prozesse dürfte somit für unser Patientenkollektiv geringer sein als für ein vergleichbares Kollektiv, das nicht mit Acetylsalicylsäure behandelt wird.

Für diese Annahme mag sprechen, daß während der Dauer der Untersuchung über einen Zeitraum von 11 Monaten bei keinem der behandelten Patienten Thrombosen oder kardiovaskuläre Komplikationen auftraten.

Die Zahl von 10 Patienten, bei denen die Therapie wegen gastro-intestinalen Nebenwirkungen wie Magendruck und Appetitlosigkeit abgesetzt werden mußte, ist im Vergleich zur vorhandenen Literatur relativ hoch. Dies dürfte durch den Umstand bedingt sein, daß schon bei geringem Anlaß die Behandlung mit Acetylsalicylsäure abgebrochen wurde. Wir versuchten auf jeden Fall, die durch ihre Karzinom physisch und psychisch angegriffenen Patienten vor der Belastung einer zusätzlichen Gastritis zu bewahren. Obwohl die Patienten regelmäßig aufgefordert wurden, schon bei leichten Magenschmerzen in die Klinik zu kommen oder das Präparat abzusetzen, kam es in einem Fall zu einer erosiven Gastritis, die einem mehrwöchigen Hospitalaufenthalt nötig machte.

Wir können uns aus diesem Grunde nicht ohne jegliche Bedenken den Ansichten anschließen, daß Aspirin harmlos sei. Sicherlich scheint die Menge von 46 Billionen Aspirin-tabletten, die 1967 in den USA (Lit 75) und 27 Millionen Pfund Aspirin (Lit 96), die 1968 in den USA verkauft wurden, für die Gefährlosigkeit dieser Droge zu sprechen.

Dennoch gibt C. SUGAWA an, daß in 124 von 178 untersuchten Fällen von erosiver Gastritis Aspirin und Alkohol im Spiel waren (Lit 104) und J.M. DUGGAN verdächtigt Aspirin sogar, an dem epidemischen Auftreten des Magenulkus bei Frauen mittleren Alters in Ost-Australien schuld zu sein (34).

Den gastro-intestinalen Nebenwirkungen konnte mit Antacida nicht abgeholfen werden, was nach dem Wirkmechanismus der Acetylsalicylsäure auch nicht zu erwarten war. Die erosive Gastritis infolge von Asporineinnahme ist nicht nur eine Folge lokal beschränkter Reizung, sondern die eines generalisierten Effektes. Auch bei intravenöser Applikation kommt es gelegentlich zu erosiven Gastritiden.

J.R. VANE hält es für wahrscheinlich, daß die Blockade der Prostaglandinsynthese sowohl für die Hemmung der Thrombozytenaggregation als auch für die Nebenwirkungen auf den Magen-Darmtrakt verantwortlich ist (106).

In den Studien O'BRIENS traten bei 70 % der Patienten, die ASS einnahmen, okkulte Blutungen auf. Aus quantitativen Schätzungen des fäkalen Blutverlustes ließ sich erkennen, daß der Blutverlust täglich etwa 5 ml betrug (Lit. 76). Dieser Blutverlust ist zwar nicht von Bedeutung, da allein in der Nahrung genug Eisen vorhanden ist, um einen täglichen Blutverlust von 23 - 29 ml zu ersetzen, er zeigt aber, daß ASS grundsätzlich Nebenwirkungen hat, die man bei einer Therapie beachten sollte.

Durch ASS wird das plasmatische Gerinnungssystem nicht gestört, die Blutungszeit ist gering verlängert (103). Die partielle Thromboplastinzeit ist verkürzt. Eine Beeinflussung des QUICK-Wertes wurde nicht beobachtet (6).

Außer den vorgenannten Magen-Darm-Wirkungen treten bei Einnahme von ASS nur sehr selten Beschwerden - wie zum Beispiel allergische Reaktionen - auf (56). Somit kann man Acetylsalicylsäure zur Thromboseprophylaxe bei kontrasektiv behandelten Prostatakarzinomträgern als die zur Zeit risikoärmste Thromboseprophylaxe empfehlen. Wenn man das kardiovaskuläre Risiko, das auch bei kleinen und mittleren Östrogendosen gegeben ist, bedenkt, scheint die Gabe von Acetylsalicylsäure bei diesen Patienten angeraten.

8. Zusammenfassung

Bei 46 von 49 Patienten, deren Prostatakarzinom histologisch verifiziert war und die wegen dieses Malignoms orchiektomiert worden waren und Östrogene erhielten, wurden pathologisches Plättchenaggregationstestbefunde festgestellt. Bei 42 der Untersuchten konnten die PAT-Werte mit 1,0 g Acetylsalicylsäure normalisiert werden (Gruppe I, Tab. I und Gruppe II, Tab. IV).

Bei den übrigen Patienten, die mit Acetylsalicylsäure behandelt wurden, konnte der Mittelwert der PAT-Werte um mindestens eine Stufe gesenkt werden.

Auch bei 6 Diabetikern, die sich in dem untersuchten Kollektiv befanden, konnten die PAT-Werte (Mittelwerte) mit 1,0 g Acetylsalicylsäure normalisiert werden bis auf einen Patienten, bei dem 1,5 g Acetylsalicylsäure benötigt wurde (Gruppe V, Tab. VII).

Bei Patienten, die die Thromboseprophylaxe mit Acetylsalicylsäure abbrachen, stellten sich wieder pathologische PAT-Werte ein.

In Übereinstimmung mit BREDDIN (23) traten etwa 7,3 % Therapieversager auf.

Bei 10 Patienten konnte die Therapie mit Acetylsalicylsäure nicht fortgeführt werden, da Magen-Darmbeschwerden auftraten.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. AL-MONDHIRY, H., Hillebrand, F., and Favre, H.:
On the mechanism of platelet function inhibition by
acetylsalicylic acid.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133, 632-636 (1970)
2. ALKEN, C.E., Dhom, G., und W. Straube:
Therapie des Prostatakarzinoms und Verlaufskontrolle II.
Urologe 4, 191-197 (1973)
3. ALKEN, C.E.:
Leitfaden der Urologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1973
4. ARDLIE, N.G. and P. Han:
Enzymatic basis for platelet aggregation and release.
The significance of the atmosphere and the relation-
ship between platelet function and blood coagulation.
Br. J. Haematol. 26, 331-356 (1975)
5. ATAC, A., Spagnuolo, M., and M.B. Zucker:
Long time inhibition of platelet function by Aspirin.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133, 1331-1333 (1970)
6. BARTH, P., Walther, E. und R. Zimmermann:
Über die Anwendung von Acetylsalicylsäure bei der Anti-
koagulantientherapie.
Dtsch. Med. Wschr. 97, 1854-1859 (1972)
7. BAENZINGER, N.L., Brodie, G.N., and P.W. Majerus:
A thrombin-sensitive protein of human platelet membranes.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 68, 240 (1971)
8. BENNETT, A.M., Powel, J.B., and J.H. Barrison:
Estrogen and survival data in carcinoma of the prostate.
Surg. Gynecol. Obstet. 130, 505-508 (1970)
9. BELT, E. und F.N. Schröder:
Östrogenbehandlung des Prostatakarzinoms nach totaler
Prostatektomie. Überlebensrate und kardiovaskuläre
Komplikationen in den Studien von MELLINGER und BELT.
Urologe 10, 56-58 (1971)
10. BELT, E. und F.N. Schröder:
Totale perineale Prostatektomie bei 398 Patienten
mit Prostatakarzinom.
Urologe 9, 65-68 (1970)

11. BERGES, E.:
Wirkung der Acetylsalicylsäure auf die Prostaglandine.
Dtsch. Med. Wschr. 11, 512 (1972)
12. BLACKARD, C.E., Doe, R.P., and G.T. Mellinger:
Incidence of cardiovascular disease and death in
patients receiving diethylstilboestrol for carcinoma
of the prostate.
Ca 26, 2, 249-261 (1970)
13. BLANE, G. and G.F. Fryers:
Susceptibility of Aspirin bleeding.
Br. Med. J. 2, 793 (1970)
14. BREDDIN, K.:
Die Thrombozytenfunktion bei hämorrhagischen Diathesen,
Thrombosen und Gefäßkrankheiten.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York, 1968.
15. BREDDIN, K.:
Thrombozytenaggregation und Gefäßkrankheiten.
Blut 9, 144-164 (1965)
16. BREDDIN, K.:
Die Hemmung der Thrombozytenaggregation in vivo und
in vitro.
Folia Haematol. 92, 460-469 (1969)
17. BREDDIN, K.:
Prostatakarzinom mit niedriger Östrogendosis behandelt.
Medical Tribune - Kongressbericht -
Med. Trib. 25, 58 (1973)
18. BREDDIN, K.:
Acetylsalicylsäure bei Thromboembolischen Erkrankungen.
Dtsch. Med. Wschr. 37, 1403 (1972)
19. BREDDIN, K.:
Die Hemmung der Plättchenaggregation mit Acetylsali-
cylsäure.
Dtsch. Med. Wschr. 40, 1284-1292 (1971)
20. BREDDIN, K., Scharrer, I. und M. Schepping:
Über den Wirkungsmechanismus der Acetylsalicylsäure
als Hemmer der Thrombozytenaggregation.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 585, 76 (1970)
21. BREDDIN, K.:
Therapeutische Berichte BAYER - Hersteller: BAYER AG
Pharmazeutisch-Wissenschaftl. Abteilung, 3, 211-225 (1971)

22. BREDDIN, K. and I. Scharrer:
Clinical and experimental findings with acetylsalicylic acid as an inhibitor of platelet aggregation.
Acta Univ. Carol (Med) (Praha) 53, 251-256 (1972)
23. BREDDIN, K.:
Thrombozytenaggregationshemmung (TAH), ein neues Prinzip der antithrombotischen Therapie.
Therapeutische Berichte BAYER 3, 211 (1971)
24. BOWIE, E.J. and C.A. Owan:
Aspirin, platelets and bleedings.
Circulation 40, 757 (1969)
25. BURCHARD, P. und A. Marzcek:
Fibrinolyse als diagnostischer Test beim Prostatakarzinom.
Urologe 6, 300-302 (1971)
26. BUDECKE, E.:
Grundriß der Biochemie .
Water de Gryter und Co Verlag, Berlin 1971, S. 404-405
27. COLLIER, H.O.:
Prostaglandines and Aspirin.
Nature 232, 17-19 (1971)
28. COLLIER, J.G. and R.G. Fowler:
Effects of Aspirin on human seminal prostaglandines.
Lancet 16, 852 (1971)
29. COLLIER, H.O.:
Prostaglandines and Aspirin.
Nature 17,9, 232 (1971)
30. COLLIER, O.H.J.:
New light on how Aspirin works.
Nature 35, 223 (1969)
31. DAY, H.J. and H. Holmsen:
Concepts of the blood platelet release reaction.
Ser Haematol. 4, 1-3 (1971)
32. DIXON, J.:
Salicylates.
An International Symposium - London Churchill 1963, s. 194
33. DRUCKERY, H.:
Gefäßschäden nach langdauernder Honva-Therapie.
Dtsch. Med. Wschr. 44, 1476 (1971)
34. DUGGAN, J.M.:
Aspirin ingestion and peptic ulcer.
Gut. 13, 631-633 (1972)

35. DYSANT, B.:
Death following ingestion of five grain of Asa.
JAMA 101, 446-452 (1933)
36. EVENSEN, S.A.:
Platelets and the triggering mechanism of intra-vascular coagulation.
Br. J. Haematol. 19,33 (1970)
37. FRICK, J., Maberger, H. und H.P. Swoboda:
Zur Honvan-Therapie des Prostatakarzinoms.
Urologe 6, 117-119 (1971).
38. GIRAND, I.P., Hillebrabdt, F. and H. Favre:
Hypersensitivity to Aspirin: Clinical and immunological studies.
Helv. Med. Acta 35, 75-86 (1970)
39. GLENN, E.M.:
Platelets, prostaglandines red cells sedimentation rates, serum and tissue protein and non-steroid anti-inflammatory drugs.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 141,879 (1972)
40. GROSS, R.:
Möglichkeit der antithrombotischen Therapie.
Therapeutische Berichte 3, 202 (1971)
41. HAMPERL, H.:
Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1974, S.77-79
42. HAN, P. and N.G. Ardlie:
Platelet aggregation and release by ADP and thrombin. Evidence for two separate effects of ADP on platelets, involvement of inhibitory action of acetylsalicylic acid.
Br. J. Haematol. 26,357-372 (1974)
43. HIRSH, H.J., Street, D., and J.F. Cade:
Relation between bleeding time and platelet connective tissue reaction after Aspirin.
Blood 41, 369-377 (1971).
44. HLADOV, J.:
Über den Einfluß der Antifibrinolytika auf die Thrombozytenaggregation in vivo und in vitro.
Folia Haematol. 92,524-528 (1969)
45. HOHBACH, A. und G. Dhom:
Aktuelle Probleme des Prostatakarzinoms.
MMW 114,45-54 (1972).

46. HUBMANN, R.:
Diagnostik und Behandlung des Prostatakarzinoms heute.
Hamb. Ärztebl. 26/1. 2-7 (1972)
47. HUGGINS, C.:
Studies of prostatic cancer, effect of castration,
of estrogen and of androgen injection on serum phos-
phatase in metastatic carcinoma of prostate.
Cancer Res. 1, 293 (1941)
48. HUGUES, J., Betz, E.H. et L.J. Simar:
Plaquettes sanguines et structure du vaisseau.
Societe Francaise D'Hematologie 9, 529-549 (1969)
49. INMAN, W.H.W. and M.P. Vessey:
Oral contraception and prophylaxis of thromboembolism.
Lancet 21, 699 (1969)
50. JOIST, J.H.:
Medikamentöse Hemmung der Blutplättchenfunktion.
Med. Welt 21, 1247 (1970)
51. KANESHIRO, M.M.:
Bleeding time after Aspirin in disorders of intrinsic
clotting.
N. Engl. Med. 281, 1039-1042 (1969)
52. KEIDEL, W.D.:
Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1970, S. 31-34
53. KLOSTERHALFEN, H., Burchardt, P. und U.S. Wartke:
Derzeitiger Stand einer prospektiven Prostatakarzinom-
studie.
Urologe 6, 304-307 (1973)
54. KOLLER, F.:
Pathogenese der Thrombose.
Therapeutische Berichte BAYER 3, 187 (1971)
55. KRZYZWANEK, H.J. und K. Breddin:
Der Plättchenaggregationstest (PAT)
Med. Lab. 25, 103-110 (1972)
56. KUSCHINSKY, G. und H. Lüllmann:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, S. 112.
57. LAKI, K.:
The action of thrombin on fibrinogen.
Science 114, 435 (1951)
58. LINDSAY, R.M.:
Reduction of thrombus formation on dialyser membrane
by Aspirin and RA25.
Lancet 16, 1287 (1972)

59. LUDWIG, H.:
Nebenwirkungen von Ovulationshemmern auf Blutgerinnung, Kreislauf und Stoffwechsel.
Internist 13, 286-292 (1972)
60. LÜSCHER, E.F.:
Die Physiologie der Thrombozytenfunktion.
Folia Haematol. 92, 433-447 (1969)
61. LUTZEYER, W. und A. Schiffer:
Heutige Problematik des Prostatakarzinoms.
Urologe 9, 303-333 (1970)
62. MADSEN, P.O., Pedersen, J.F. und G.E. Knuth:
Über die Hormonbehandlung des Prostatakarzinoms.
Urologe 8, 518-536 (1969)
63. MADBERGER, H. u. H. Madersbacher:
Hormontherapie beim Prostatakarzinom.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 73, 518-536 (1967)
64. MARKWARDT, F.:
Über die medikamentöse Beeinflussung der Plättchenfunktion.
Folia Haematol. 92, 448-459 (1969)
65. MCKEE, F.A.:
Subunit structure of human soluble fibrin and cross-linked insoluble fibrin.
66, 738 (1970)
66. MELLINGER, G.T.:
Treatment and survival of patients with cancer of the prostate.
Surg. Gynecol Obstet. 124, 1011-1017 (1967)
67. MERKULOV, M.P.H.:
Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Antikoagulantien auf die Thrombozytenfunktion.
Folia Haematol. 92, 527-532 (1969)
68. MIELKE, C.H., Kaneshiro, M.M. and J.A. Maker:
The standardized normal Ivy bleeding time and its prolongation by Aspirin.
Blood 34, 204-215 (1969)
69. MIELKE, C.H., Ramos, J.C., and A.F.H. Britten:
Aspirin and antiplatelet agents.
J. Clin. Pathol. 59, 236-242 (1973)
70. MÜHE, E. und J. Von der Emde:
Zur Prophylaxe der Thrombozytenaggregation an künstlichen Herzklappen durch Acetylsalicylsäure.
Med. Welt 22, (Heft 35), 1335 (1971)
71. MUSTARD, J.F.:
Factors influencing platelet function, adhesion, release and aggregation.
Pharmacol. Rev. 22, 97 (1970)

72. O'BRIEN, J.R.:
Aspirin against arterial and venous thrombosis.
Lancet 1, 804 (1971)
73. O'BRIEN, J.R.:
Heparin, platelets and venous thrombosis.
Am. Heart J. 85, 435-438 (1973)
74. O'BRIEN, J.R.:
Effects of salicylates on human platelets.
Lancet 1, 779-783 (1968)
75. O'BRIEN, J.R.:
Susceptibility to Aspirin bleeding.
Br. Med. J. 3, 284 (1970)
76. O'BRIEN, J.R.:
Aspirin and alternatives.
Br. Med. J. 1, 89-91 (1970)
77. O'BRIEN, J.R.:
Susceptibility to Aspirin bleeding.
Br. Med. J. 2, 436 (1970)
78. PAZDUR, J.:
Der Einfluß der bei Polyarthritiden angewandten Medikamente auf die Funktion der Thrombozyten.
Folia Haematol. 92, 478-484 (1969)
79. PERLIK, E.:
Kollagen und Thrombozyten.
Folia Haematol. 92, 531-535 (1968)
80. PESENDORFER, F.:
Gefäßwandschädigung und thromboembolische Gefäßverschlüsse nach Einnahme von Ovulationshemmern.
Med. Klin. 3, 74-75 (1969)
81. PFEIFFER, G.W. und K. Schreiner:
Ergebnisse der Angiologie.
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1970, Band 14, S.114-117
82. PIENKNY, W.J.:
Beeinflussen Ovulationshemmer die Aggregation und Adhäsion der Thrombozyten?
Inaug. Diss. Joh. Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main 1968.
83. PINKARD, R.N., D. HAWKINS, and R.S. Farr:
In vitro acetylation of plasma proteins, enzymes and DNA by Aspirin.
Nature 219, 68 (1968)
84. POLIWODA, H.:
Zur Bestimmung der Adhäsivität und aggregationsbildung von Blutplättchen.
Dtsch. Med. Wschr. 98, 164-167 (1973)

85. POLLI, E.E., Praga, C., and M. Cortellaro:
Potentiation of the inhibitory effect of some anti-aggregating drugs in "vitro".
Acta Univ. Carol. 53, 199-210 (1972)
86. PROCHATZKA, J.:
Bleeding time after acetylsalicylic acid investion in intrinsic clotting disorders.
N. Engl. J. Med. 19, Vol. 282, 753 (1970)
87. QUICK, A.J.:
Salicylates and bleeding: the Aspirin tolerance test.
Am. J. Med. Sci. 9, 252-265 (1966)
88. RÖMER, E.:
Veränderung der Thrombozytenaggregation unter oralen Ovulationshemmern und therapeutische Möglichkeiten mit Acetylsalicylsäure.
Inaug. Diss. Frankfurt, 1968.
89. ROSENBERG, F.N., Gimberphillip, P.E., and G.E. Groblewski:
Acetylsalicylic acid: inhibition of platelet aggation in the rabbit.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 179, 410 (1971)
90. ROTHAUGE, C.F., J.E. Wildberger und G. Szasz:
Die Behandlung des Prostatakarzinoms aus endokrinologischer Sicht.
Urologe 8, 237 (1969)
91. SALZMANN, E.W., Harris, W.H., and R.W. De Sanctis:
Reduction in venous thromboembolism by agents affecting platelet function.
N. Engl. J. Med. 284, 1287 (1971)
92. SCHARRER, I.:
Wirken Aggregationshemmer direkt auf die Thrombozyten?
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 585, 583 (1970)
93. SCHARRER, I.:
Die Behandlung venöser Erkrankungen mit Colfarit.
Therapeut. Bericht BAYER, 3, 226 (1971)
94. SCHMIDT-MATTHISEN, H. und H. Poliwoda:
Östrogene, Gefäße und hämorrhagische Diathesen.
Arch. Gynecol 200, 231-258 (1965)
95. SCHMUTZLER, R.:
Welche Perspektiven bietet das neue Therapieprinzip?
Therapeutische Berichte BAYER, 3, 239 (1971)
96. SCHNEIDER, W., C. Doenecke und P.C. Schreulen:
Hemmung der Thrombozytenfunktion durch Acetylsalicylsäure.
Med. Welt 34, 22 (1971)

97. SEEGER, W.H.:
Prothrombin.
Harvard University Press, Cambridge-Massecachusetts, p.366
98. SHIO, H. and P. Ramwell:
Effect of prostaglandine E₂ and Aspirin on the secondary
aggregation of human platelets.
Nature (New Biologie) 236, 45-46 (1972)
99. SJÖRGENSEN, A.:
Platelet adhesivness in patients with ischaemic heart
disease.
Acta Med. Scand. 189, 555-559 (1971)
100. SMITH, J.B. and A.Z. Willis:
Aspirin selectivity inhibits prostaglandin production
in human platelets.
Nature 231, 235 (1971)
101. ST. JOHN, D.J.B. and F.T. McDermott:
Influence of achlorhydria on Aspirin-induced occult
gastrointestinal blood-loss
Br. Med. J. 2, 450-452 (1970)
102. STRAUBE, W. und J.P. Braun:
Zur Orchiektomie und Östrogentherapie des Prostatakarzinoms
Urologe 4, 198 (1974)
103. STUART, M.J., Murphy, S., and F.A. Oski:
Platelet function in recipients of platelets from donors
ingesting Aspirin.
N. Engl. J. Med. 287, 1105 (1972)
104. SUGAWA, W., M.H. Werner and D.F. Hayes:
Early endoscopie.
Arch Surg. 107, 133-137 (1973)
105. SUDHAKARAN, J.M.:
Aspirin and blood fibrinolysis.
Lancet 1, 364 (1970)
106. VANE, J.R.:
Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of
action of Aspirin like drugs.
Nature (New Biology) 231, 232 (1971)
107. VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL RESEARCH GROUP
Factors in the prognosis of cancer of the prostate. A co-
operative study.
J. Urol. 100, 59 (1968)
108. VETERANS ADMINISTRATION COOPERATIVE UROLOGICAL
Treatment and survival of patients with cancer of the
prostate.
109. VOCK, R.:
Thrombozytenaggregationsveränderungen bei Östrogen-
und nicht östrogen behandelten Prostatakarzinomträgern.
Inaug. Diss. Mainz, 1975.

110. VOGEL, G. und G. Krusch:
Untersuchung über den Einfluß einiger klinisch ge-
bräuchlicher Medikamente auf die thrombozytäre Funktion.
Folia Haematol. 92, 518-523 (1964)
111. WALSH, P.N.:
The effect of collagen und kaolin on the intrinsic
coagulant activity of plateletes. Evidence for an
alternativ pathway in intrinsic coagulation not
requiring factor XII.
Br. J. Haematol. 22, 393 (1972)
112. Walsh, P.N.:
The role of platelets in the contact phase of blood
coagulation.
Br. J. Haematol 22, 237 (1972)
113. WEISS, H.J.:
Acetylsalicylic acid, platelets and haemostasis.
283, 597 (1970)
114. WEISS, H.J.:
Aspirin disorders. Search of a useful platelet anti-
aggregant.
Blood 35, 333-340 (1970)
115. WILLIS, A.L.:
An enzymatic mechanism for the antithrombotic and
antihaemostatic action of Aspirin.
Science 183, 325-327 (1974)
116. ZUCKER, M.B. and J. Peterson:
Inhibition of ADP induced secondary aggregation and
other platelet functions by acetylsalicylic acid
ingestion.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 127, 547 (1968)
117. ZUCKER, M.B. and J. Peterson:
Effects of acetylsalicylic acid, other non-steroid
antiinflammatory agents and dipyridamol on human blood
platelets.
J. Lab Clin. Med. 4, 66-75 (1970)

Hiermit möchte ich Herrn Professor
Dr.med Hohenfellner für die freund-
liche Überlassung des Themas der vor-
liegenden Arbeit danken.

Herrn Dr. med. M. Eisen und Frau
Schneider danke ich für ihre Mithilfe
bei der Ausführung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 25.1.1950 wurde ich in Bad Kreuznach als Sohn des Kaufmannes Erich Napp und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Motz, geboren.

Von 1957 bis 1961 besuchte ich die Volksschule (Ringschule Bad Kreuznach) und wechselte 1961 auf das staatliche Gymnasium über, das ich bis 1969 besuchte.

Am 10.6.1969 erhielt ich das Zeugnis der Reife.

Am 1.4.1970 immatrikulierte ich mich an der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz in der medizinischen Fakultät.

Am 23.3.1971 bestand ich die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 22.3.1973 die medizinische Vorprüfung, jeweils mit der Gesamtnote "gut".

Am 9.7.1976 bestand ich die Staatsexamensprüfung an der Johannes Gutenberg-Universität mit der Gesamtnote "sehr gut".

Am 24.11.1976 habe ich mein Rigorosum abgelegt.

Meine Medizinalassistentenzeit habe ich in dem Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz abgeleistet (1.10.76 - 30.1.1977 in der II. Med. Klinik; 1.2. - 31.3.1977 in dem Institut für Anaesthesiologie; 1.4. - 31.5.1977 in der Orthopädischen Klinik und von 1.6. bis 30.9.1977 in der Chirurgischen Klinik).

